

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 476**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2011** **E 11305364 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013** **EP 2508207**

54 Título: **Nanopartículas cargadas con fármaco antitumoral quimioterápico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2013

73 Titular/es:

BIOALLIANCE PHARMA (100.0%)
49, boulevard du Général Martial Valin
75015 Paris, FR

72 Inventor/es:

PISANI, EMILIA;
LEBEL-BINAY, SOPHIE y
POLARD, VALÉRIE

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 424 476 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nanopartículas cargadas con fármaco antitumoral quimioterápico

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al campo de la medicina, y en particular de la oncología. Se refiere a un tratamiento de cáncer, en particular carcinoma hepatocelular, con nanopartículas cargadas con al menos un fármaco antitumoral quimioterápico.

10

Antecedentes de la invención

El cáncer se caracteriza por un crecimiento no controlado de células asociado con comportamiento maligno: invasión y metástasis. Es una causa principal de mortalidad en la mayoría de los países industrializados. Pueden usarse diferentes modos de tratamiento del cáncer: quimioterapia, radioterapia, cirugía, inmunoterapia y hormonoterapia.

15

La quimioterapia puede definirse como el uso de agentes antitumorales quimioterápicos para tratar el cáncer. En líneas generales, la mayoría de los agentes antitumorales quimioterápicos funcionan alterando la mitosis (división celular) o la síntesis de ADN, seleccionando como diana eficazmente células en rápida división.

20

Los agentes antitumorales quimioterápicos se administran lo más a menudo por vía parenteral, digno de mención por vía intravenosa (i.v.) o por vía intraarterial (i.a.). La quimioterapia i.v. o i.a. puede administrarse a lo largo diferentes periodos de tiempo, dependiendo del fármaco y el tipo de cáncer que va a tratarse.

25

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el quinto cáncer más común en hombres (523.000 casos en todo el mundo) y el séptimo en mujeres (226.000 casos en todo el mundo), y la mayor parte de la carga es en países en desarrollo, en los que se produce casi el 85% de los casos, y particularmente en hombres: la razón hombre/mujer global es de aproximadamente 4/1. Las regiones de alta incidencia son el este y el sureste de Asia, África central y occidental, pero también Melanesia y Micronesia/Polinesia. Se estiman tasas bajas en regiones desarrolladas, con la excepción del sur de Europa donde la incidencia en hombres (ASR 10,5 por 100.000) es significativamente superior que en otras regiones desarrolladas (Globocan 2008, OMS, International Agency for Research on Cancer (IARC), Cancer Incidence and Mortality Worldwide 2008).

30

Hubo 694.000 muertes estimadas por cáncer de hígado en 2008 (477.000 en hombres, 217.000 en mujeres) y, debido a su alta letalidad (razón global de mortalidad con respecto a incidencia de 0,93), el cáncer de hígado es la tercera causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo. La distribución geográfica de las tasas de mortalidad es similar a la observada para la incidencia (Globocan 2008, OMS, International Agency for Research on Cancer (IARC), Cancer Incidence and Mortality Worldwide 2008).

35

Habitualmente, se produce CHC en personas que padecen cirrosis o enfermedad hepática crónica (EHC). Todos los factores que favorecen el desarrollo de EHC o cirrosis son en consecuencia factores de riesgo para CHC. Los principales factores etiológicos son infección por virus de la hepatitis B (VHB; 53%), infección por virus de la hepatitis C (VHC; 25%), enfermedades hepáticas alcohólicas (EHA; 15-43%) o trastornos dismetabólicos tales como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA; 20%) obesidad y diabetes. Otros factores son menos frecuentes: hemocromatosis, otras enfermedades hepáticas inflamatorias o biliares crónicas. Las aflatoxinas, producidas por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus* que crecen en cereales, cacahuetes y otros productos alimenticios, son agentes hepatotóxicos y la exposición crónica a estas micotoxinas conduce a desarrollo de CHC. Los efectos de productos químicos están debatiéndose todavía y no son prominentes.

45

Las estrategias terapéuticas actuales para CHC pueden dividirse en tratamientos curativos tales como intervenciones quirúrgicas (resección tumoral y trasplante de hígado), intervenciones percutáneas (inyección de etanol, ablación térmica por radiofrecuencia) o tratamientos paliativos tales como intervenciones transarteriales (principalmente quimioembolización transarterial o TACE), terapias sistémicas y estrategias experimentales (H.C. Spangenberg, R. Thimine, H.E. Blum, *Biologics: Targets & Therapy*, 2008, 2(3), 453). En pacientes cuidadosamente seleccionados, la resección y el trasplante de hígado permiten una supervivencia a los 5 años del 60% al 70%. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes en los países occidentales presentan un CHC intermedio o avanzado en el diagnóstico, con la incapacidad consecuente para usar estos tratamientos curativos (L. Faloppi, M. Scartozzi, E. Maccaroni, P.M. Di Pietro, R. Berardi, M. Del Prete, S. Cascinu, *Cancer Treat. Rev.*, 2011, 37(3), 169).

50

Entre los tratamientos paliativos, se ha mostrado que el enfoque intraarterial con quimioembolización (TACE) induce respuestas objetivas en el 16-55% de los pacientes, aunque muchos ensayos aleatorizados no mostraron ningún beneficio de supervivencia. Desafortunadamente, se sabe que TACE va acompañada a menudo por efectos secundarios graves como insuficiencia hepática o disfunción renal (K. Kamada, T. Nakanishi, M. Kitamoto, H. Aikata, Y. Kawakami, K. Ito, T. Asahara, G. Kajiyama, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2001, 12(7), 847).

60

Hasta hace poco, no estaba disponible ninguna terapia para pacientes con HCC avanzados que prolongara la

65

supervivencia global (SG), indicando la necesidad de nuevas terapias dirigidas (H.C. Spangenberg, R. Thimine, H.E. Blum, *Biologics: Targets & Therapy*, 2008, 2(3), 453). En 2007 y por primera vez, sorafenib (Nexavar®), un inhibidor multikinasa, mostró un aumento todavía modesto de la supervivencia global con respecto al placebo en pacientes con CHC no reseccionable. Además de este agente, actualmente están sometiéndose a prueba diversas moléculas diferentes en CHC en estadio avanzado entre las cuales Brivanib, otro inhibidor multikinasa oral que está sometiéndose a prueba actualmente en varios estudios de fase III (H.C. Spangenberg, R. Thimine, H.E. Blum, *Biologics: Targets & Therapy*, 2008, 2(3), 453 - K. Almhanna, *PA Philip, Onco. Targets Ther.*, 2009, 18(2), 261).

Aún cuando sorafenib es el tratamiento de referencia para CHC en estadio avanzado y está registrado para el tratamiento de CHC sin restricciones por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA), los criterios de inclusión estrechos de los ensayos clínicos dejan a muchos pacientes sin tratamiento eficaz demostrado con respecto a su estadio de enfermedad. Además, puesto que suceden fracasos del tratamiento en algunos pacientes con sorafenib, sigue habiendo todavía una necesidad médica para esos pacientes para mejorar la eficacia del tratamiento, el régimen del fármaco y la tolerancia global, y para superar la resistencia (M. Peck-Radosavljevic, *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2010, 3(4), 259).

El CHC se conoce como un cáncer sólido hipervascular caracterizado por un alto grado de farmacoresistencia (T. Wakamatsu, Y. Nakahashi, D. Hachimine, T. Seki, K. Okazaki, *Int. J. Oncol.*, 2007, 31(6), 1465). Los mecanismos de esta quimiorresistencia en CHC son múltiples. Sin embargo, el mecanismo más común está relacionado con transportadores de resistencia a múltiples fármacos (MDR), bombas de MRP y P-gp (D.M. Bradshaw, R.J. Arcenci, *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16(11), 3674. Revisión. Errata en: *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17(4), 1330). Estas bombas permiten que las células tumorales expulsen diferentes tipos de agentes quimioterápicos al entorno extracelular (Y. Chen, S.M. Simon, *J. Cell Biol.* 2000, 148(5), 863). La quimiorresistencia relacionada con el fenotipo MDR puede ser intrínseca o adquirirse durante la quimioterapia. La quimiorresistencia, ya sea espontánea o adquirida, es un grave problema en el tratamiento del cáncer. CHC es a menudo quimiorresistente de manera intrínseca, lo que es la causa principal del fracaso de su terapia (R. Pérez-Tomás, *Curr Med Chem.*, 2006, 13(16), 1859, Review). Esto supone un gran obstáculo en la quimioterapia del cáncer porque es necesario administrar dosis superiores de fármacos y a su vez esto puede provocar efectos secundarios graves (F. Yan, X.M. Wang, Z.C. Liu, C. Pan, S.B. Yuan, Q.M. Ma, *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2010, 9(3), 287). La quimiorresistencia afecta a los agentes quimioterápicos principales y especialmente a las antraciclinas (como doxorubicina), alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas o taxanos. La escasa eficacia de los agentes quimioterápicos atribuida a la sobreexpresión del gen de MDR subyace a la necesidad de desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para CHC, que tendrían en cuenta los problemas de resistencia.

La doxorubicina es un agente quimioterápico, cuya eficacia se ha mostrado en varios cánceres incluyendo CHC. Sin embargo, la infusión i.v. de doxorubicina en CHC es modesta con una tasa de respuesta objetiva del 5-10%. Un ensayo clínico grande, aleatorizado, multicéntrico comparó la eficacia de doxorubicina 60 mg/m² administrada a través de la vía i.v. y thymitaq, un inhibidor de la timidilato sintasa directa (Porta C., 2006). En los 446 pacientes aleatorizados con CHC no reseccionable, se encontró que el efecto de la doxorubicina era modesto. Se supone que el modesto efecto de la doxorubicina en pacientes con CHC resulta de mecanismos de resistencia a múltiples fármacos (MDR) relacionados con la sobreactividad de las bombas celulares PgP y MRP. Se han evaluado muchas estrategias para superar estos problemas de resistencia, incluyendo el uso de inhibidores de Pgp y MRP. El desarrollo de estos fármacos se ha detenido debido a su perfil de seguridad.

En CHC, se desarrollaron nuevas estrategias usando agentes citotóxicos mediante inyección intraarterial (i.a.) hepática con el fin de reducir la toxicidad sistémica, inducir necrosis de tumores hepáticos importantes y salvar el parénquima hepático sano.

La tecnología descrita en la patente EP 1056477, y su equivalente estadounidense US 6881421, usa polímero de poli(cianoacrilato de alquilo) (PACA) para formular principios activos en nanopartículas. El documento EP 1056477, y su equivalente estadounidense US 6881421, indica el uso de un agente complejante para complejar el principio activo durante la preparación de las nanopartículas para proteger el principio activo de reacciones químicas que son necesarias para la formación de la partícula. Por tanto, el principio activo se asocia ventajosamente de una manera no covalente con la partícula y se protege de reacciones o de la degradación. Se enseñan por tanto nanopartículas que comprenden un principio farmacéuticamente activo, un polímero tal como poli(cianoacrilato de alquilo) y un agente complejante tal como ciclodextrinas, en el documento EP 1056477 y en su equivalente estadounidense US 6881421.

La doxorubicina cargada en dichas nanopartículas (a continuación en el presente documento denominadas "nanopartícula cargada con doxorubicina") es una formulación de fármaco que asocia una clase de nanopartículas de PACA, poli(cianoacrilato de isohexilo) (PIHCA), con el agente quimioterápico doxorubicina.

Dicha nanopartícula presenta mecanismos originales para sortear MDR que pueden resumirse tal como sigue:

La nanopartícula cargada con doxorubicina se adsorbe a la superficie de células tumorales y libera la doxorubicina atrapada de manera próxima a la membrana celular, lo que conduce a una alta concentración de gradiente local

(Colin de Verdière A, Cancer Chemother Pharmacol. 1994; 33(6):504-8).

Las nanopartículas se degradan y liberan poli(ácido cianoacrílico) soluble que podría interaccionar con la membrana plasmática y contribuir a la mejora de la administración intracelular de doxorubicina (De Verdière AC, Br J Cancer. 1997;76 (2):198-205).

El polímero soluble también podría enmascarar la carga positiva de la doxorubicina, impidiendo por tanto su flujo de salida por la Pgp (De Verdière 1997, Br J Cancer. 1997; 76(2):198-205), actuando como un par iónico sin ningún enlace covalente). Se evita por tanto la interacción directa con bombas de MDR (Pgp y MRP).

En el hombre, se ha evaluado la eficacia y seguridad de la nanopartícula cargada con doxorubicina a través de la vía intraarterial hepática en 2 ensayos clínicos: en un ensayo clínico de fase I-II abierto y un ensayo clínico de fase II aleatorizado (tabla 1).

Tabla 1: Resumen de diseños de estudio para el desarrollo clínico de nanopartículas cargadas con doxorubicina

Fase / número de estudio	Descripción	Vía Dosificación	Población	Pacientes planeados/completo	Estado
Fase I/II BA/2002/03/02	Abierto MC SD Dosis esc.	i.a. hepática 10 mg/m ² 20 mg/m ² 30 mg/m ² 35 mg/m ² 40 mg/m ²	CHC avanzado	21/20	Completado
Fase II/III BA/2006/03/03	Abierto, MC R PG	i.a. hepática 30 mg/m ² cada 4 semanas máx. 3 inyecciones	CHC avanzado	200/28	Detenido

El estudio BA2002/03/02 (estudio de fase I/II en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado) se llevó a cabo según un diseño multicéntrico, abierto, con dosis escalonadas en pacientes que padecen CHC. La nanopartícula cargada con doxorubicina se inyectó a través de la vía intraarterial (i.a.) hepática como un bolo. Se inyectaron a cohortes sucesivas de 3 pacientes una única dosis de 10, 20 y 30 mg/m² de nanopartícula cargada con doxorubicina. Puesto que la dosis de 30 mg/m² se toleraba bien, se corrigió el protocolo para abordar 40 mg/m² y luego 35 mg/m². Puesto que estas 2 dosis se consideraban tóxicas, se administró a pacientes adicionales una dosis de nanopartícula cargada con doxorubicina de 30 mg/m² en 15 minutos. Dos pacientes recibieron una segunda dosis i.a. de nanopartícula cargada con doxorubicina y un paciente recibió 3 infusiones i.a.

Se incluyeron veinte pacientes en este estudio. Aparte de los AAET (acontecimientos adversos emergentes del tratamiento) respiratorios graves notificados a 35 y 40 mg/m², la tolerancia era aceptable; la mayoría de los AAET fueron de corta duración y de gravedad leve. Todos fueron reversibles sin secuelas. Globalmente, el 50% de los AAET no graves se esperaban como ya notificados con doxorubicina libre. Los AAET más frecuentes fueron leucopenia (n=13; 65%), neutropenia (n=12; 60%), náuseas (n=10; 50%), anemia y dolor abdominal (n=9; 45%), astenia, fiebre, alopecia (n=6; 30%) y tos (n=5; 25%). Se notificó un aumento en transaminasas en 11 pacientes (55%) y se esperaba como probablemente relacionado con la eficacia del tratamiento. Dos pacientes tenían síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) a la dosis de nanopartícula cargada con doxorubicina de 35 mg/m².

Los datos de eficacia demostraban claramente una señal de eficacia con una supervivencia media y una mediana de supervivencia de 548 y 315 días respectivamente, una tasa de respuesta objetiva del 65 al 80% según los criterios del estudio clínico.

Basándose en estos datos, se comparó la eficacia y seguridad de una infusión de 15 minutos por vía i.a. hepática de nanopartícula cargada con doxorubicina con las del tratamiento de referencia.

El segundo estudio BA2006/03/03 (estudio de fase II/III en pacientes con CHC avanzado) se llevó a cabo según un diseño multicéntrico, comparativo, abierto, aleatorizado (con una razón 2/1) en pacientes que padecen CHC avanzado. Se inyectó la nanopartícula cargada con doxorubicina a través de la vía i.a. como una infusión de 15 minutos a la dosis de 30 mg/m², precedida y seguida por una medicación previa oral con metilprednisona. Se incluyeron cincuenta pacientes en la primera parte del estudio. 33 pacientes recibieron tres infusiones de nanopartícula cargada con doxorubicina a intervalos de 4 semanas y cada uno de los otros 17 pacientes recibió el mejor tratamiento de referencia adaptado a la gravedad de la enfermedad. Al final de esta primera fase, si se consideraba que la nanopartícula cargada con doxorubicina era activa en 2/3 de los pacientes (pacientes libres de

progresión local a los 3 meses), entonces se incluyeron 150 pacientes adicionales.

Este estudio se interrumpió prematuramente cuando se habían incluido 28 pacientes debido a la aparición de SDRA que condujo a la muerte de 2 pacientes tratados con nanopartícula cargada con doxorubicina. 17 pacientes habían recibido 39 infusiones de nanopartícula cargada con doxorubicina y 11 se aleatorizaron en el grupo control. Ningún paciente murió de SDRA en el grupo control.

A pesar de que muchos pacientes en el grupo de nanopartícula cargada con doxorubicina no completaron el tratamiento según el protocolo (3 infusiones separadas por 4 semanas) debido a la interrupción prematura del estudio, el 63% de los pacientes en el grupo de nanopartícula cargada con doxorubicina estaban libres de progresión local en el mes 3 (frente al 75% que mostraban progresión local en el grupo control). Se monitorizaron los pacientes incluidos y se registró la supervivencia hasta febrero de 2011. La supervivencia global fue significativamente más larga en el grupo de nanopartícula cargada con doxorubicina que en el grupo control. En este punto de tiempo, la supervivencia global media y la mediana de supervivencia global era de 952 días para el grupo de nanopartícula cargada con doxorubicina frente a 449 días para el control.

Además, la supervivencia era significativamente mucho más larga en pacientes que habían completado 3 ciclos de nanopartícula cargada con doxorubicina tal como se requería en el protocolo. La supervivencia global media y la mediana de supervivencia global eran dos veces tan largas en el grupo de nanopartícula cargada con doxorubicina que había recibido 3 inyecciones i.a. como en el grupo control. Asimismo, la supervivencia era mucho más larga en pacientes que habían completado 3 ciclos de nanopartícula cargada con doxorubicina que en aquellos que habían recibido sólo una o 2 inyecciones i.a. de 30 mg/m² de nanopartícula cargada con doxorubicina. Estos datos confirmaban la fuerte señal de eficacia de nanopartícula cargada con doxorubicina en el tratamiento de pacientes que padecen CHC avanzado.

Por tanto, aunque muy prometedor en cuanto a eficacia, el uso de nanopartículas cargadas con fármaco quimioterápico, tal como nanopartícula cargada con doxorubicina, en el tratamiento de cáncer, y en particular tratamiento de CHC, no es posible actualmente debido a sus graves acontecimientos adversos pulmonares. Se necesitan por tanto nuevos enfoques que permitan un uso más seguro, reduciendo la probabilidad de aparición de acontecimientos adversos pulmonares y su gravedad en límites aceptables debido a la razón de beneficio/riesgo. En particular, sería muy ventajoso disminuir los acontecimientos adversos pulmonares inducidos por estas nanopartículas y al mismo tiempo mantener la buena eficacia ya observada.

Sumario de la invención

Los inventores tuvieron éxito en la obtención de un modelo animal adecuado para los acontecimientos adversos pulmonares graves y, entonces, han encontrado sorprendentemente que los efectos secundarios toxicológicos graves, en particular lesiones del pulmón, asociadas con la administración intraarterial o intravenosa de nanopartículas cargadas con un agente quimioterápico, pueden prevenirse mediante la infusión intravenosa de dichas nanopartículas durante varias horas.

Basándose en esto, la presente invención se refiere a nanopartículas que comprenden al menos un agente antitumoral quimioterápico, al menos un poli(cianoacrilato de alquilo) y al menos una ciclodextrina, para su uso para tratar un cáncer, administrándose las nanopartículas mediante infusión intravenosa durante al menos 2 horas. En particular, las nanopartículas pueden administrarse mediante infusión intravenosa durante entre 2 y 24 horas, más particularmente durante entre 4 y 12 horas, incluso más particularmente durante aproximadamente 6 horas.

Preferiblemente, el polímero de poli(cianoacrilato de alquilo) comprendido en las nanopartículas es un polímero de poli(cianoacrilato de isohexilo).

Las nanopartículas usadas en la invención pueden comprender dicho al menos un agente quimioterápico a una concentración de desde 0,01 hasta 200 mg/g de nanopartículas, desde el 0,1 hasta el 70% p/p de dicha al menos una ciclodextrina y desde el 1 hasta el 25% p/p de dicho al menos un poli(cianoacrilato de alquilo).

El agente antitumoral quimioterápico comprendido en las nanopartículas puede seleccionarse del grupo que consiste en antraciclinas, inhibidores de topoisomerasa, alcaloides vegetales de venenos del huso, agentes alquilantes, antimetabolitos, elipticina y harmina, y cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, el agente antitumoral quimioterápico es una antraciclina. Más preferiblemente, el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, valrubicina, pirarubicina, zorubicina, aclarubicina, detorubicina, carminomicina, morfolinodoxorubicina, morfolinodaunorubicina, metoximorfolinodoxorubicina, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas y cualquier combinación de las mismas. En una realización particularmente preferida, el agente antitumoral quimioterápico es doxorubicina o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En esta realización, la dosificación de doxorubicina puede ser de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 75 mg/m², desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 60 mg/m², desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 45 mg/m², desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 mg/m², de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg/m² o puede ser de aproximadamente 10 mg/m².

El cáncer tratado con las nanopartículas puede ser un tumor sólido o un tumor hematopoyético, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en carcinoma hepatocelular, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielógena crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células B grandes difuso, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, mieloma múltiple, neuroblastoma, sarcoma de Edwing, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de estómago, nefroblastoma, sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin. En una realización particularmente preferida, el cáncer es un carcinoma hepatocelular.

Descripción detallada de la invención

Como trabajo preliminar a la presente invención, los inventores han establecido y evaluado un modelo de rata para investigar acontecimientos adversos respiratorios observados en ensayos clínicos previos para el tratamiento de carcinoma hepatocelular mediante infusión intraarterial hepática de doxorubicina formulada en nanopartículas que comprenden un polímero de poli(cianoacrilato de alquilo) y una ciclodextrina (a continuación en el presente documento denominada "nanopartícula cargada con doxorubicina"). Usando este modelo, han demostrado en el presente documento que la infusión intravenosa de dichas nanopartículas durante al menos 2 horas permite reducir fuertemente los efectos secundarios toxicológicos, en particular lesiones del pulmón, en comparación con inyección intravenosa en bolo a la misma dosis. Este nuevo enfoque terapéutico permite un uso más seguro de las nanopartículas y entonces aumenta drásticamente la razón de beneficio/riesgo.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a nanopartículas que comprenden al menos un agente antitumoral quimioterápico para su uso para tratar un cáncer, administrándose las nanopartículas mediante infusión intravenosa durante al menos 2 horas.

Las nanopartículas usadas en la presente invención comprenden al menos un agente antitumoral quimioterápico, al menos un polímero de poli(cianoacrilato de alquilo) y al menos un compuesto que puede formar un complejo con el agente antitumoral quimioterápico, preferiblemente elegido de entre los oligosacáridos cíclicos, en particular de entre las ciclodextrinas. Tales nanopartículas se han descrito anteriormente en la patente europea EP 1056477 y su equivalente estadounidense US 6881421, que se incluyen en el presente documento como referencia.

El polímero de poli(cianoacrilato de alquilo) puede ser lineal o ramificado, preferiblemente ramificado. El grupo alquilo del poli(cianoacrilato de alquilo) puede ser lineal o ramificado, preferiblemente ramificado. En una realización particular, el polímero de poli(cianoacrilato de alquilo) es un poli(cianoacrilato de alquilo C₁-C₁₂), preferiblemente un poli(cianoacrilato de alquilo C₄-C₁₀), más preferiblemente un poli(cianoacrilato de alquilo C₆-C₈). En una realización preferida, el polímero de poli(cianoacrilato de alquilo) es un poli(cianoacrilato de isohexilo). El monómero correspondiente a este último polímero está disponible, por ejemplo, bajo la marca comercial Monorex® por Bioalliance Pharma (Francia).

La ciclodextrina puede ser neutra o cargada, nativa (ciclodextrinas α , β , γ , δ , ϵ), ramificada o polimerizada, o incluso químicamente modificada, por ejemplo, mediante sustitución de uno o más hidroxipropilos por grupos tales como alquilos, arilos, alrilalquilos, glicosídicos o mediante eterificación, esterificación con alcoholes o ácido alifáticos. Entre los grupos anteriores, se da preferencia particular a los elegidos del grupo que consiste en grupos hidroxipropilo, metil-m y sulfobutil éter, y mezclas de los mismos. En una realización preferida, la ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil-beta-ciclodextrina y/o beta-ciclodextrina metilada aleatoriamente, y mezclas de las mismas.

Tal como se usa en el presente documento, el término "agente quimioterápico" o "agente antitumoral quimioterápico" se refiere a cualquier fármaco o compuesto químico con actividad anticancerígena que inhibe o detiene el crecimiento de células cancerosas o células precancerosas inmaduras, destruye células cancerosas o células precancerosas inmaduras, aumenta la susceptibilidad de células cancerosas o precancerosas a otros agentes quimioterápicos y/o inhibe la metástasis de células cancerosas.

En una realización particular, el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en antraciclinas, inhibidores de topoisomerasa I y/o II, alcaloides vegetales de venenos del huso, agentes alquilantes, antimetabolitos, elipticina y harmina.

Las antraciclinas (o antibióticos de antraciclina) se derivan de bacterias *Streptomyces*. Estos compuestos se usan para tratar una amplia gama de cánceres, incluyendo por ejemplo carcinoma hepatocelular, leucemias, linfomas y cánceres de mama, de útero, de ovarios y de pulmón. Las antraciclinas tienen tres mecanismos de acción: (i) inhibición de la síntesis de ADN y ARN mediante intercalación entre pares de bases de la hebra de ADN/ARN, impidiendo por tanto la replicación de células cancerosas que crecen rápidamente; (ii) inhibición de la enzima topoisomerasa II, impidiendo la relajación del ADN superenrollado y bloqueando por tanto la transcripción y replicación del ADN; y (iii) creación de radicales libres de oxígeno mediados por hierro que dañan el ADN y las membranas celulares. Las antraciclinas incluyen, pero no se limitan a doxorubicina, daunorubicina, epirubicina,

idarubicina, valrubicina, pirarubicina, zorubicina, aclarubicina, detorubicina, carminomicina, morfolinodoxorubicina, morfolinodaunorubicina, metoximorfolinildoxorubicina y sus sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Preferiblemente, la antraciclina se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, pirarubicina, zorubicina y aclarubicina, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. En una

5 realización preferida, la antraciclina es doxorubicina o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Las topoisomerasas son enzimas esenciales que mantienen la topología del ADN. La inhibición de topoisomerasas de tipo I o tipo II interfiere con tanto la transcripción como la replicación del ADN afectando al superenrollamiento del ADN apropiado. Algunos inhibidores de topoisomerasa de tipo I incluyen derivados de camptotecinas. Los derivados

10 de camptotecinas se refieren a análogos de camptotecinas tales como irinotecán, topotecán, hexatecán, silatecán, lutortecán, karenitecina (BNP1350), gimitecán (ST1481), belotecán (CKD602) o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de inhibidores de topoisomerasa de tipo II incluyen, pero no se limitan a, amsacrina, etopósido, etopósido fosfato y tenipósido. Estos son derivados semisintéticos de epipodofilotoxinas, alcaloides que se encuentran de manera natural en la raíz del podofilo americano (*Podophyllum peltatum*). En una realización

15 particular, el inhibidor de topoisomerasa se selecciona del grupo que consiste en irinotecán, su metabolito activo SN38 y topotecán, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización preferida, el inhibidor de topoisomerasa es irinotecán.

Los alcaloides vegetales de venenos del huso se derivan de plantas y bloquean la división celular impidiendo la función de los microtúbulos, esencial para la división celular. Estos alcaloides incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina y vinpocetina) y taxanos. Los taxanos

20 incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, docetaxel, larotaxel, cabazitaxel, ortataxel, tesetaxel y sus sales farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, el taxano se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel y docetaxel, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El paclitaxel se derivó originalmente del tejo del pacífico. El docetaxel es un análogo semisintético de paclitaxel. En contraposición a los taxanos, los alcaloides

25 de la vinca destruyen los husos mitóticos. Tanto los taxanos como los alcaloides de la vinca se denominan por tanto venenos del huso o venenos de la mitosis, pero actúan de diferentes modos.

Los agentes alquilantes se denominan así porque tienen la capacidad para añadir grupos alquilo a muchos grupos electronegativos en condiciones presentes en las células. Alteran la función celular formando enlaces covalentes con los grupos amino, carboxilo, sulfhidrilo y fosfato en moléculas biológicamente importantes. Digno de mención, se cree que su citotoxicidad resulta de la inhibición de la síntesis del ADN. Los agentes alquilantes incluyen, pero no se

30 limitan a, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida y compuestos de platino tales como oxaliplatino, cisplatino o carboplatino.

Un antimetabolito es un producto químico que inhibe el uso de un metabolito, que es parte del metabolismo normal. Tales sustancias son a menudo similares en estructura al metabolito con el que interfieren. La presencia de antimetabolitos altera el crecimiento celular y la división celular.

Los análogos de purina o pirimidina previenen la incorporación de nucleótidos al ADN, deteniendo la síntesis de ADN y por tanto las divisiones celulares. También afectan a la síntesis de ARN. Los ejemplos de análogos de purina incluyen azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, fludarabina, pentostatina y cladribina. Los ejemplos de análogos de pirimidina incluyen 5-fluorouracilo (5FU), que inhibe la timidilato sintasa, floxuridina (FUDR) y arabinósido de citosina (citarabina).

Los antifolatos son fármacos que alteran la función de ácidos fólicos. Muchos se usan en la quimioterapia del cáncer, algunos se usan como antibióticos o agentes antiprotazoarios. Un ejemplo bien conocido es metotrexato. Éste es un análogo de ácido fólico y, debido a su similitud estructural con el mismo, se une a e inhibe la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) e impide por tanto la formación de tetrahidrofolato. El tetrahidrofolato es esencial

50 para la síntesis de purina y pirimidina, y esto conduce a una inhibición de la producción de ADN, ARN y proteínas (ya que el tetrahidrofolato también está implicado en la síntesis de los aminoácidos serina y metionina). Otros antifolatos incluyen, pero no se limitan a, trimetoprim, raltitrexed, pirimetamina y pemetrexed.

Los ejemplos de agentes quimioterápicos anteriores no son limitativos y pueden cargarse otros agentes en las nanopartículas. Entre otros, pueden mencionarse elipticina y harmina.

La elipticina es un producto alcaloide vegetal natural que se aisló del árbol de hoja perenne de la familia Apocynaceae. Se encontró que la elipticina tiene actividad citotóxica y anticancerígena (Dalton *et al.*, Aust. J. Chem., 1967, 20, 2715). Se encontró que el derivado de elipticina hidroxilado en la posición 9 (9-hidroxielipticinio) tiene

60 mayor actividad antitumoral que la elipticina en muchos tumores experimentales (Le Pecq *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., EE.UU., 1974, 71, 5078-5082). Se realizaron investigaciones para identificar un derivado de elipticina apropiado para tratamiento en seres humano y condujeron a la preparación de Celiptium, o N2-metil-9-hidroxielipticinio (NMHE), que se ha usado para el tratamiento de algunos cánceres humanos, en particular para el tratamiento de metástasis ósea de cánceres de mama. Otros derivados de 9-hidroxi-elipticina, tales como acetato de 2-(dietilamino-2-etil)9-hidroxielipticinio, acetato de 2-(diisopropilamino-etil)9-hidroxi-elipticinio y 2-(beta-piperidino-2-etil)9-hidroxielipticinio, se habían descrito por ejemplo en la patente estadounidense US 4.310.667.

La harmina es un producto alcaloide vegetal natural que se aisló de las semillas de *Peganum harmala*. *Peganum harmala* (Zygophyllaceae) es una planta ampliamente distribuida en pastizales semiáridos en Asia central, norte de África, oriente medio y Australia. Los compuestos farmacológicamente activos de *P. harmala* son varios alcaloides que se encuentran especialmente en las semillas y las raíces. Estos incluyen 3-carbolinas tales como harmina, harmalina, harmol, harmalol y harmán, y derivados de quinazolina: vasicina y vasicinona. Se encontró que los alcaloides de *Peganum harmala* tienen un potencial antitumoral significativo (Lamchouri *et al.*, Therapie, 1999, 54(6):753-8). La proliferación de líneas celulares tumorales se redujo significativamente. Se notificó que la harmina presenta citotoxicidad fuerte frente a varias líneas celulares tumorales humanas (Ishida *et al.*, Bioorg Med Chem Lett, 1999, 9(23):3319-24). También se ha descrito la actividad anticancerígena de dímeros de harmol por ejemplo en la patente internacional WO 2009047298.

En una realización preferida, el agente quimioterápico es una antraciclina, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, valrubicina, pirarubicina, zorubicina, aclarubicina, detorubicina, carminomicina, morfolinodoxorubicina, morfolinodaunorubicina, metoximorfolinodoxorubicina, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas y cualquier combinación de las mismas, más preferiblemente doxorubicina o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos dados a conocer en los que el compuesto original se modifica preparando sales de ácidos o bases del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del presente compuesto formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, glucurónico, glutámico, benzoico, salicílico, toluenosulfónico, oxálico, fumárico, maleico, láctico y similares. Las sales de adición adicionales incluyen sales de amonio tales como trometamina, meglumina o epolamina, sales de metales tales como sodio, potasio, calcio, zinc o magnesio. Por ejemplo, una sal de doxorubicina adecuada es el clorhidrato de doxorubicina.

En una realización particular, las nanopartículas usadas en la invención comprenden al menos un agente quimioterápico, preferiblemente seleccionado de entre antraciclina, al menos un poli(cianoacrilato de alquilo C₁-C₁₂), preferiblemente un poli(cianoacrilato de isohexilo), y al menos una ciclodextrina, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en hidroxipropil-beta-ciclodextrina y beta-ciclodextrina metilada aleatoriamente, y mezclas de las mismas. En una realización particularmente preferida, las nanopartículas comprenden doxorubicina, un poli(cianoacrilato de isohexilo) y una hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

El agente quimioterápico está presente generalmente a una concentración de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 200 mg/g de nanopartículas, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg/g.

La proporción de ciclodextrina es en general de desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 70% en peso de nanopartículas, preferiblemente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 30%, más preferiblemente desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 20%. La proporción del agente quimioterápico y la proporción de ciclodextrina son independientes entre sí.

La proporción de polímero de poli(cianoacrilato de alquilo) es en general de desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 25% en peso de nanopartículas, preferiblemente desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 15%.

En una realización particular, las nanopartículas comprenden un agente quimioterápico a una concentración de desde 0,01 hasta 200 mg/g de nanopartículas, desde el 0,1 hasta el 70% p/p de ciclodextrina y desde el 1 hasta el 25% p/p de poli(cianoacrilato de alquilo), preferiblemente de poli(cianoacrilato de isohexilo).

Tal como se usa en esta memoria descriptiva, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores $\pm$ el 10% del valor especificado. Por ejemplo, "aproximadamente 1" significa desde 0,9 hasta 1,1 cuando se considera el 10% y desde 0,95 hasta 1,05 cuando se considera el 5%. Cuando se usa "aproximadamente" en relación con intervalos numéricos, por ejemplo "de aproximadamente 1 a aproximadamente 3", o "entre aproximadamente uno y aproximadamente tres", preferiblemente se aplica la definición de "aproximadamente" facilitada anteriormente para un número a cada número que define el comienzo y el final de un intervalo por separado. Preferiblemente, cuando se usa "aproximadamente" en relación con cualquier valor numérico, el "aproximadamente" puede eliminarse.

Las nanopartículas usadas en la presente invención pueden prepararse según cualquier método conocido por el experto. Un método de este tipo se da a conocer, por ejemplo, en la patente europea EP 1056477 y su equivalente estadounidense US 6881421.

En particular, las nanopartículas pueden prepararse mediante un método que comprende las etapas de

a) preparar, en un ácido acuoso, un complejo del agente quimioterápico con ciclodextrina;

5 b) añadir gradualmente el monómero de cianoacrilato de alquilo, preferiblemente el monómero de cianoacrilato de isohexilo, en la disolución obtenida en la etapa (a); y

c) realizar la polimerización de este monómero, opcionalmente en presencia de uno o más agentes tensioactivos y/o estabilizantes.

10 Preferiblemente, la polimerización es aniónica pero también puede inducirse mediante otros agentes, en particular mediante agentes fotoquímicos. En una realización particular, la polimerización se realiza en presencia de un agente tensioactivo tal como poloxámero o dextrano (tal como dextrano 70.000) u otros agentes tensioactivos no iónicos (como polisorbato, ésteres de sorbitano u otros). Se prefieren poloxámeros, tales como poloxámero 407, poloxámero 15 401, poloxámero 237, poloxámero 338, poloxámero 331, poloxámero 231 o poloxámero 188 (también denominado Pluronic® F68). Se prefiere más poloxámero 188.

El tamaño de las nanopartículas es de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 300 nm, preferiblemente desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 300 nm, más preferiblemente de aproximadamente 200 nm. 20 El tamaño de estas nanopartículas está relacionado esencialmente con la concentración de la ciclodextrina.

Las nanopartículas tal como describieron anteriormente se administran en forma de una composición farmacéutica que comprende dichas nanopartículas y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, excipientes, composiciones o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del criterio médico competente, son adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas acordes con una razón de beneficio/riesgo razonable.

30 La composición farmacéutica que comprende dichas nanopartículas se formula según la práctica farmacéutica convencional (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York) conocida por un experto en la técnica. En particular, las composiciones 35 farmacéuticas posibles incluyen las adecuadas para administración intravenosa, intraarterial e intratumoral. Para estas formulaciones, pueden usarse excipientes convencionales según técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Tales composiciones para administración parenteral son generalmente disoluciones o suspensiones estériles fisiológicamente compatibles que opcionalmente pueden prepararse inmediatamente antes de su uso a partir de una forma sólida o liofilizada. Pueden disolverse en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, 40 agentes conservantes y de tamponamiento y puede incluirse un agente tensioactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme de las nanopartículas.

La composición farmacéutica puede comprender uno o varios tipos de nanopartículas, que comprenden uno o varios agentes quimioterápicos diferentes.

45 Además de las nanopartículas descritas anteriormente, la composición farmacéutica puede comprender además al menos una sustancia activa adicional, tal como otro agente quimioterápico incluido en las nanopartículas.

Las nanopartículas usadas en la presente invención van a administrarse a un paciente que lo necesita para 50 proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del/de los agente(s) quimioterápico(s).

Tal como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a o bien un animal, tal como un animal valioso para fines de cría, compañía o conservación, o bien preferiblemente un ser humano o un niño, que está aquejado de, o tiene el potencial de verse aquejado de cáncer.

55 Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto que es eficaz en la prevención, reducción, eliminación, tratamiento o control de los síntomas de las enfermedades y los estados descritos en el presente documento. El término “control” pretende referirse a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, o parada de la progresión de las 60 enfermedades y los estados descritos en el presente documento, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y el estado, y pretende incluir el tratamiento profiláctico. La cantidad de nanopartículas que va a administrarse tiene que determinarse mediante un procedimiento convencional bien conocido por los expertos habituales en la técnica. En particular, tienen que tenerse en cuenta datos fisiológicos del paciente (por ejemplo, edad, tamaño y peso), el tipo y localización del cáncer, la naturaleza del agente 65 quimioterápico para determinar la dosificación apropiada.

En una realización particular, el agente quimioterápico es doxorubicina y las nanopartículas van a administrarse en una cantidad que proporciona una dosificación de doxorubicina de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 75 mg/m², preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 60 mg/m², preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 45 mg/m², más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 mg/m², más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 20 mg/m², incluso más preferiblemente de aproximadamente 10 mg/m².

El área de superficie corporal de un paciente puede calcularse fácilmente por el experto a partir del peso corporal y la altura del paciente (por ejemplo un peso corporal de aproximadamente 65 kg corresponde a una superficie corporal de aproximadamente 1,8 m²).

Los inventores han demostrado en el presente documento que la infusión intravenosa de nanopartículas durante al menos 2 horas permite reducir fuertemente los efectos secundarios toxicológicos del tratamiento, entonces aumenta drásticamente la razón de beneficio/riesgo. En consecuencia, las nanopartículas tal como se describieron anteriormente van a administrarse mediante infusión intravenosa durante al menos 2 horas, preferiblemente durante entre 2 y 24 horas, más preferiblemente durante entre 4 y 12 horas, e incluso más preferiblemente durante aproximadamente 6 horas. El volumen que va a administrarse y la velocidad de flujo pueden determinarse fácilmente por el experto con el fin de infundir una cantidad terapéuticamente eficaz de nanopartículas en al menos dos horas.

Las nanopartículas pueden administrarse en más de un tratamiento. Pueden administrarse en uno o varios ciclos de tratamiento adicionales (tras el tratamiento inicial, es decir, la primera infusión) con un intervalo de aproximadamente dos a aproximadamente ocho semanas entre los tratamientos, preferiblemente de aproximadamente tres a aproximadamente cuatro semanas, más preferiblemente de aproximadamente cuatro semanas. En una realización, la administración de las nanopartículas se produce en el primer día de un ciclo de 3 semanas a 8 semanas. En una realización particular, las nanopartículas se administran en dos o tres tratamientos con un intervalo entre cada tratamiento de dos a aproximadamente ocho semanas, preferiblemente de aproximadamente cuatro semanas. Las dosis administradas en cada ciclo de tratamiento pueden ser idénticas o diferentes. El número de ciclos de tratamiento y las dosis que van a administrarse pueden determinarse por el médico según el estado fisiológico del paciente y la evolución de la enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a la presencia de células que presentan características típicas de células que provocan cáncer, tales como proliferación no controlada, inmortalidad, potencial metastásico, rápido crecimiento y velocidad de proliferación, y determinados rasgos morfológicos característicos. Este término se refiere a cualquier tipo de tumor maligno (primario o metástasis). En particular, este término se refiere a cualquier trastorno celular proliferativo maligno tal como tumor sólido o tumor hematopoyético, incluyendo carcinoma, sarcoma, linfoma, tumor de células madre, blastoma. Preferiblemente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer hepático, en particular carcinoma hepatocelular, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielógena crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células B grandes difuso, cáncer de pulmón, en particular cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, mieloma múltiple, neuroblastoma, sarcoma de Edwing, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de estómago, nefroblastoma, sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin. Más preferiblemente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma hepatocelular, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielógena crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células B grandes difuso, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de vejiga, mieloma múltiple, neuroblastoma, sarcoma de Edwing, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de estómago, nefroblastoma, sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin. En una realización preferida, el cáncer es cáncer hepático, preferiblemente un carcinoma hepatocelular.

En una realización particular, las nanopartículas comprenden doxorubicina, poli(cianoacrilato de isohexilo), hidroxipropil-beta-ciclodextrina y/o beta-ciclodextrina metilada aleatoriamente, para su uso para tratar un carcinoma hepatocelular, administrándose las nanopartículas mediante infusión intravenosa durante al menos 2 horas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar cáncer, comprendiendo el método administrar mediante infusión intravenosa durante al menos 2 horas una cantidad terapéuticamente eficaz de nanopartículas que comprenden al menos un agente quimioterápico, al menos un poli(cianoacrilato de alquilo) y al menos una ciclodextrina a un paciente que necesita tal tratamiento. Preferiblemente, las nanopartículas se administran en forma de una composición farmacéutica tal como se describió anteriormente. Todas las realizaciones dadas a conocer anteriormente para las nanopartículas se abarcan en este aspecto.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de nanopartículas que comprenden al menos un agente quimioterápico, al menos un poli(cianoacrilato de alquilo) y al menos una ciclodextrina para el tratamiento de cáncer, administrándose dichas nanopartículas mediante infusión intravenosa durante al menos 2 horas. Todas las realizaciones dadas a conocer anteriormente para las nanopartículas se abarcan en este aspecto.

En un último aspecto, la presente invención se refiere al uso de nanopartículas que comprenden al menos un agente quimioterápico, al menos un poli(cianoacrilato de alquilo) y al menos una ciclodextrina para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de cáncer, administrándose dicha composición farmacéutica mediante infusión intravenosa durante al menos 2 horas. Todas las realizaciones dadas a conocer anteriormente para las nanopartículas se abarcan en este aspecto.

Los siguientes ejemplos se facilitan para fines de ilustración y no a modo de limitación.

Ejemplos

Ejemplo 1: Fabricación de nanopartículas cargadas con doxorubicina (nanopartículas de nanopartícula cargada con doxorubicina)

Se presenta el producto de nanopartícula cargada con doxorubicina desarrollado como un liofilizado estéril para suspensión inyectable que contiene clorhidrato de doxorubicina como principio activo y otros excipientes incluyendo el polímero de las nanopartículas, PIHCA. Se obtienen las nanopartículas cargadas con fármaco mediante polimerización en emulsión acuosa de monómero de cianoacrilato de isohexilo (IHCA) añadido por goteo en la disolución a granel que contiene el principio activo doxorubicina y los otros excipientes (P. Couvreur, B. Kanté, M. Roland, P. Guiot, P. Baudhuin, P. Speiser, J. Pharm. Pharmacol., 1979, 31, 331). Al final de la polimerización, se obtiene una suspensión estable de nanopartículas que atrapan la doxorubicina. El tamaño medio de las nanopartículas está comprendido entre 100 nm y 300 nm. Entonces se filtra la suspensión de nanopartículas y se llenan de manera aséptica en viales de vidrio antes de la liofilización. El producto liofilizado de nanopartícula cargada con doxorubicina debe mantenerse protegido de la luz y la humedad y almacenarse en una nevera entre 2°C - 8°C, para fines de estabilidad.

Materiales de partida

Para 100 ml de volumen total de medios de polimerización:

Excipientes	Cantidad (gramos)
Glucosa anhidra	5
Lactosa	0,4
Poloxámero 188	1
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	0,5
H ₂ O	c.s.p 100 ml
Ácido cítrico anhidro (1 M)	c.s.p pH = 3 a 4

Método para preparar 100 ml de medio de polimerización (el pH comprende entre 3 y 4)

- Se añaden los excipientes a aproximadamente 75 ml de H₂O.
- Se disuelven los excipientes con una barra agitadora magnética
- Finalización con H₂O hasta obtener un volumen de 100 ml.
- Se ajusta finalmente el pH con ácido cítrico 1 M.

Método para preparar nanopartícula cargada con doxorubicina (lotes de 5 ml)

- En un matraz de 10 ml:
- Añadir 4,625 ml de medios de polimerización
- Añadir 375 µl de disolución de doxorubicina a 10 mg/ml
- Mezclar con una barra agitadora magnética
- Añadir 50 µl de disolución de IHCA pura (densidad de IHCA = 0,980)
- Dejar que se produzca la polimerización hasta un periodo de tiempo de 2 h 30 o más, bajo agitación magnética y temperatura ambiente

- Filtración sobre filtros de 2 µm.

Ejemplo 2: Evaluación de un modelo de efectos adversos inducidos tras una única inyección en bolo i.v. de nanopartícula cargada con doxorubicina en ratas Wistar sanas

El ensayo clínico de fase 2-3 multicéntrico, aleatorizado descrito anteriormente que evaluaba la nanopartícula cargada con doxorubicina en carcinoma hepatocelular avanzado mediante la vía arterial se ha detenido en 2008 por la dificultad respiratoria de grave a mortal en los pacientes tratados.

El objetivo del presente estudio *in vivo* era establecer y evaluar un modelo de rata que puede inducir signos toxicológicos y lesiones de pulmón similares a los acontecimientos adversos pulmonares graves observados en dicho ensayo clínico. Los inventores estudiaron los efectos toxicológicos de una única inyección i.v. en bolo de un lote clínico de nanopartícula cargada con doxorubicina sobre ratas Wistar sanas a tiempos de monitorización tempranos (24 h, 48 h, 72 h) y tardíos (7 días).

Se eligieron los niveles de dosis de 5, 7,5 y 10 mg/kg según estudios *in vivo* previos, corresponden respectivamente a dosis humanas de 30 mg/m², 45 mg/m² y 60 mg/m².

Administración del fármaco

El estudio implicó finalmente 123 ratas Wistar macho.

Se pesaron las ratas y se distribuyeron según su peso corporal individual para formar 5 grupos de 24 ratas el día del tratamiento i.v.

Se administró la dosis i.v. como un bolo a una velocidad de aproximadamente 1000 µl/min. o 3700 µg de doxorubicina-HCl/min. en la vena del pene bajo anestesia ligera con isoflurano.

• Las ratas de los grupos 1 a 4 recibieron una única inyección i.v. de nanopartícula cargada con doxorubicina (lote BA003-07C001PH) a 5 mg/kg de doxorubicina HCl equivalente (Q1Dx1). Se administró la suspensión de fármaco según el peso corporal de la rata determinado justo antes de la administración, para administrar un volumen de dosis de 340 µl de una suspensión de 3,71 mg/ml a una rata de 250 g.

• Las ratas de los grupos 5 a 8 recibieron una única inyección i.v. de nanopartícula cargada con doxorubicina (lote BA003-07C001PH) a 7,5 mg/kg de doxorubicina HCl equivalente (Q1Dx1). Se administró la suspensión de fármaco según el peso corporal de la rata determinado justo antes de la administración, para administrar un volumen de dosis de 510 µl de una suspensión de 3,71 mg/ml a una rata de 250 g.

• Las ratas de los grupos 9 a 12 recibieron una única inyección i.v. de nanopartícula cargada con doxorubicina (lote BA003-07C001PH) a 10 mg/kg de doxorubicina HCl equivalente (Q1Dx1). Se administró la suspensión de fármaco según el peso corporal de la rata determinado justo antes de la administración, para administrar un volumen de dosis de 670 µl de una suspensión de 3,71 mg/ml a una rata de 250 g.

• Las ratas de los grupos 13 a 16 recibieron una única inyección i.v. de doxorubicina a 7,5 mg/kg de doxorubicina HCl equivalente (Q1Dx1). Se administró la disolución según el peso corporal de la rata determinado justo antes de la administración, para administrar un volumen de dosis de 530 µl de una suspensión de 3,55 mg/ml a una rata de 250 g.

• Las ratas de los grupos 17 a 20 (grupo control de excipiente) recibieron una única administración i.v. del mismo volumen de disolución de excipiente que el grupo tratado con 10 mg/kg de nanopartícula cargada con doxorubicina. Se administró la disolución según el peso corporal de la rata determinado justo antes de la administración, para administrar un volumen de dosis de 670 µl de disolución a una rata de 250 g.

• Las ratas del grupo 21 (grupo control no tratado) no recibieron tratamiento.

La asignación del tratamiento se decidió al azar y fue tal como se da a conocer en la tabla.

Tabla 2: Asignación del tratamiento de ratas en el D0

Grupo	N.º de animales por grupo	Tratamiento	Vía	Dosis mg/kg, dox-HCl equivalente	Cantidad de dox-HCl equivalente (mg, peso de rata = 250 g)	Dosis mg/kg, NP-PIHCA equivalente	Programa de tratamiento	Día programado de sacrificio
-------	---------------------------	-------------	-----	----------------------------------	--	-----------------------------------	-------------------------	------------------------------

1	6	Nano-partículas	i.v.	5	1,250	66,50	Q1Dx1	D1
2	6	Nano-partículas	i.v.	5	1,250	66,50	Q1Dx1	D2
3	6	Nano-partículas	i.v.	5	1,250	66,50	Q1Dx1	D3
4	6	Nano-partículas	i.v.	5	1,250	66,50	Q1Dx1	D7
5	6	Nano-partículas	i.v.	7,5	1,875	99,75	Q1Dx1	D1
6	6	Nano-partículas	i.v.	7,5	1,875	99,75	Q1Dx1	D2
7	6	Nano-partículas	i.v.	7,5	1,875	99,75	Q1Dx1	D3
8	6	Nano-partículas	i.v.	7,5	1,875	99,75	Q1Dx1	D7
9	6	Nano-partículas	i.v.	10	2,500	133,00	Q1Dx1	D1
10	6	Nano-partículas	i.v.	10	2,500	133,00	Q1Dx1	D2
11	6	Nano-partículas	i.v.	10	2,500	133,00	Q1Dx1	D3
12	5	Nano-partículas	i.v.	10	2,500	133,00	Q1Dx1	D7
13	6	Doxo-rubicina	i.v.	7,5	1,875	-	Q1Dx1	D1
14	6	Doxo-rubicina	i.v.	7,5	1,875	-	Q1Dx1	D2
15	6	Doxo-rubicina	i.v.	7,5	1,875	-	Q1Dx1	D3
16	6	Doxo-rubicina	i.v.	7,5	1,875	-	Q1Dx1	D7
17	6	Control de excipiente	i.v.	-	-	-	Q1Dx1	D1
18	6	Control de excipiente	i.v.	-	-	--	Q1Dx1	D2
19	6	Control de excipiente	i.v.	-	-	-	Q1Dx1	D3
20	6	Control de excipiente	i.v.	-	--	-	Q1Dx1	D7
21	4	Control no tratado	-	-	-	-	-	-

Resultados

5 En primer lugar, los inventores observaron a las dosis más altas de nanopartícula cargada con doxorubicina (7,5 mg/kg y 10 mg/kg) un importante número de muertes durante los primeros dos días de seguimiento. Estas muertes estaban estrechamente asociadas con lesiones de pulmón caracterizadas por:

- modificaciones macroscópicas de los pulmones

10 - presencia de exudados

- aumento del peso de los pulmones

- edemas, alveolitis

5 No se observaron ni mortalidad ni lesiones de pulmón en el grupo tratado con la inyección en bolo i.v. de nanopartícula cargada con doxorubicina 5 mg/kg, de doxorubicina libre a 7,5 mg/kg o con los excipientes de nanopartículas.

10 Por tanto, este estudio permite establecer un modelo de rata de lesión de pulmón tras la administración en bolo i.v. de nanopartícula cargada con doxorubicina y estudiar la prevención de estos acontecimientos adversos graves.

Para la investigación adicional en la prevención de estos acontecimientos adversos, se eligió la dosis de 7,5 mg/kg como la dosis que permitía seguir la lesión de pulmón hasta el día 2 con muertes no programadas limitadas en comparación con la dosis de 10 mg/kg.

15 Ejemplo 3: Investigación del impacto de la velocidad de administración sobre la tolerancia de una única inyección i.v. de nanopartícula cargada con doxorubicina en ratas Wistar sanas

20 Para investigar los acontecimientos adversos respiratorios observados en ensayos clínicos con nanopartícula cargada con doxorubicina, se ha establecido un modelo de rata de lesión de pulmón. Estudios previos (ejemplo 2) mostraron que la administración en bolo i.v. de nanopartícula cargada con doxorubicina a la dosis de 7,5 mg/kg a ratas Wistar sanas inducía efectos toxicológicos importantes, con lesión de pulmón y dificultad respiratoria. Además, 48 h tras la inyección, en el 63% de las ratas inyectadas, se observó mortalidad correlacionada con lesión de pulmón importante.

25 El objetivo del presente estudio era comparar la tolerancia de un lote clínico de nanopartícula cargada con doxorubicina al mismo nivel de dosis de 7,5 mg/kg inyectado por vía intravenosa mediante una única inyección en bolo (1000 µl/min. o 3660 µg de doxorubicina-HCl/min.) o mediante una perfusión de 2 horas (4,3 µl/min. o 15,6 µg de doxorubicina-HCl/min.). Se eligió el nivel de dosis de 5 mg/kg (correspondiente a 30 mg/m² en ser humano) administrado mediante una única inyección i.v. en bolo (1000 µl/min. o 3660 µg de doxorubicina-HCl/min.) como dosis en bolo segura basándose en los resultados del estudio previo: no se observaron ni mortalidad ni lesiones de pulmón a esta dosis. Se realizó el sacrificio de las ratas 48 h tras el tratamiento, según el esquema de aparición de efectos toxicológicos observados en estudios previos.

35 *Administración del fármaco*

El estudio implicó 32 ratas Wistar macho.

40 Se pesaron las ratas y se distribuyeron según su peso corporal individual para formar 5 grupos de 6 ratas para el bolo i.v. u 8 ratas para la perfusión i.v. el día del primer tratamiento i.v.

45 Se realizó la inyección i.v. bajo anestesia ligera con isoflurano a través de la vena femoral en el caso de la perfusión a una velocidad de 4,3 µl/min. (correspondiente a 15,6 µg de (dox-HCl)/min.) para una rata de 250 g (suspensión de 3,66 mg/ml) y mediante la vena del pene en el caso de inyección en bolo a una velocidad de aproximadamente 1000 µl/min. (correspondiente a 3660 µg de (dox-HCl)/min.).

Para determinar la dosis real administrada, se pesó cada jeringuilla y catéter antes y después del tratamiento.

50 • Las ratas del grupo 1 recibieron una única inyección por perfusión i.v. de nanopartícula cargada con doxorubicina (lote BA003-07C001PH) a 7,5 mg/kg de doxorubicina HCl equivalente (Q1Dx1). Se administró la suspensión de fármaco según el peso corporal de la rata determinado justo antes de la administración, para administrar un volumen de dosis de 2,05 ml/kg de una suspensión 3,66 mg/ml. Se definió la velocidad de perfusión como 4,3 µl/min. (15,6 µg de (dox-HCl)/min.) para una rata de 250 g (perfusión de 2 h).

55 • Las ratas del grupo 2 recibieron una única inyección i.v. en bolo de nanopartícula cargada con doxorubicina (lote BA003-07C001PH) a 7,5 mg/kg de doxorubicina HCl equivalente (Q1Dx1). Se administró la suspensión de fármaco según el peso corporal de la rata determinado justo antes de la administración, para administrar un volumen de dosis de 2,05 ml/kg de una suspensión de 3,66 mg/ml. Se definió la velocidad de inyección como 1000 µl/min. (3660 µg de (dox-HCl)/min.).

60 • Las ratas del grupo 3 recibieron una única inyección en bolo i.v. de nanopartícula cargada con doxorubicina (lote BA003-07C001PH) a 5 mg/kg de doxorubicina HCl equivalente (Q1Dx1). Se administró la suspensión de fármaco según el peso corporal de la rata determinado justo antes de la administración, para administrar un volumen de dosis de 1,37 ml/kg de una suspensión de 3,66 mg/ml. Se definió la velocidad de inyección como 1000 µl/min. (3660 µg de (dox-HCl)/min.).

65

• Las ratas del grupo 4 (grupo control de excipiente) recibieron una única administración i.v. del mismo volumen de disolución de excipiente que el grupo tratado con 7,5 mg/kg de nanopartícula cargada con doxorubicina. Se administró la disolución según el peso corporal de la rata determinado justo antes de la administración, para administrar un volumen de dosis de 2,05 ml/kg.

• Se anestesiaron las ratas del grupo 5 (control de anestesia/cirugía) y se insertó en la vena femoral un catéter lleno con solución salina y conectado a una jeringuilla de solución salina. Se mantuvieron las ratas bajo anestesia durante 2 horas tras la cirugía. Se decidió la asignación del tratamiento según su peso corporal individual tal como sigue:

Tabla 3: Asignación del tratamiento de ratas en el día de la administración

Grupo	N.º de animales/grupo	Tratamiento	Vía	Dosis mg/kg, doxo. HCl equivalente	Cantidad de doxo. HCl equivalente (mg, peso de rata = 250 g)	Dosis mg/kg, NP-PIHCA equivalente	Programa de tratamiento
1	8	Nanopartículas BA003-07C001PH	i.v., perfusión	7,5	1,875	99,75	Q1Dx1
2	6	Nanopartículas BA003-07C001PH	i.v., bolo	7,5	1,875	99,75	Q1Dx1
3	6	Nanopartículas BA003-07C001PH	i.v., bolo	5	1,250	66,50	Q1Dx1
4	6	Control de excipiente	i.v., bolo	-	-	-	Q1Dx1
5	6	Control de anestesia/cirugía	-	-	-	-	-

Resultados

• Mortalidad

En el grupo de bolo i.v. de 7,5 mg/kg de nanopartícula cargada con doxorubicina, se encontraron dos ratas muertas de 6 en el D1 tras la inyección en bolo y se encontraron dos ratas muertas en el D2, correspondiente a una tasa de mortalidad de 4/6 ratas tratadas (66,7%) al final del estudio.

En el grupo de perfusión i.v. de 7,5 mg/kg de nanopartícula cargada con doxorubicina, se encontró la primera rata tratada muerta en el D2 tras el tratamiento, correspondiente a una tasa de mortalidad de 1/8 ratas tratadas (12,5%) al final del estudio.

En el grupo de bolo i.v. de 5 mg/kg de nanopartícula cargada con doxorubicina IV, no se observó mortalidad hasta el final del estudio.

En el grupo de control de excipiente y en el grupo de control de anestesia/cirugía, no se observó mortalidad hasta el final del estudio.

Tabla 4: Seguimiento de la mortalidad

Tratamiento		D1	D2	Al final del estudio
Nanopartículas 7,5 mg/kg, bolo i.v.	Rata n.º	6	4	2
	Muerte	2/6	2/4	4/6
	Mortalidad	33,3%	50,0%	66,7%
Nanopartículas 7,5 mg/kg, perfusión i.v.	Rata n.º	8	8	7
	Muerte	0/8	1/8	1/8
	Mortalidad	0%	12,5%	12,5%
Nanopartículas 5 mg/kg, bolo i.v.	Rata n.º	6	6	6
	Muerte	0/6	0/6	0/6
	Mortalidad	0%	0%	0%

Control de anestesia/cirugía	Rata n.º	6	6	6
	Muerte	0/6	0/6	0/6
	Mortalidad	0%	0%	0%
Control de excipiente, bolo i.v.	Rata n.º	6	6	6
	Muerte	0/6	0/6	0/6
	Mortalidad	0%	0%	0%

• Examen de los pulmones

5 Se observaron lesiones de pulmón importantes en el grupo tratado con bolo i.v. de 7,5 mg/kg de nanopartícula cargada con doxorubicina ya fueran ratas muertas (2/2) o ratas sacrificadas (3/4). Estas alteraciones fisiológicas se caracterizaban por la presencia de exudado en la cavidad torácica, el aumento del peso de los pulmones y pulmones hemorrágicos con puntos oscuros.

10 En el grupo tratado con perfusión i.v. de 7,5 mg/kg de nanopartícula cargada con doxorubicina, los inventores observaron exudado en la cavidad torácica de una rata: la rata n.º 1 que se encontró muerta en el día D2. Además, esta rata mostraba pulmones hemorrágicos. Los inventores no observaron exudado en la cavidad torácica para las otras ratas de este grupo. Sin embargo, observaron pulmones hemorrágicos para la rata n.º 2 que mostraba una disminución de su estado de salud general antes del sacrificio. Debe indicarse que el color de los pulmones de las ratas n.º 3 y n.º 4 no era uniforme. Las últimas 4 ratas de este grupo de perfusión de 8 animales no mostraron
15 ninguna alteración de los pulmones.

Los inventores no observaron ningún exudado en la cavidad torácica y ninguna alteración macroscópica de los pulmones en el grupo tratado con bolo i.v. de 5 mg/kg de nanopartícula cargada con doxorubicina, el grupo control de excipiente y el grupo control de anestesia/cirugía.

20

Tabla 5: Resumen de lesión de pulmón macroscópica

Tratamiento	Rata n.º	Incidencia de lesiones macroscópicas
Nanopartículas 7,5 mg/kg, bolo i.v.	6	5/6
Nanopartículas 7,5 mg/kg, perfusión i.v.	8	2/8
Nanopartículas 5 mg/kg, bolo i.v.	6	0/6
Control de anestesia/cirugía	6	0/6
Control de excipiente	6	0/6

Conclusión

25 Los inventores describieron previamente un modelo de rata de lesión de pulmón tras una inyección en bolo i.v. (1000 µl/min. o 3660 µg de doxorubicina-HCl/min.) de nanopartícula cargada con doxorubicina al nivel de dosis de 7,5 mg/kg (dosis humana equivalente, DHE = 45 mg/m²). Los inventores observaron, 48 h tras el tratamiento, una alta mortalidad (el 62,5% de los animales tratados) y una fuerte lesión de pulmón con exudados en la cavidad torácica, pulmones hemorrágicos con puntos oscuros y un aumento significativo del peso de los pulmones (el 98%
30 frente al grupo control).

En este estudio, los inventores confirmaron por primera vez la toxicidad pulmonar de una inyección en bolo i.v. (1000 µl/min. o 3660 µg de doxorubicina-HCl/min.) de nanopartícula cargada con doxorubicina al nivel de dosis de 7,5 mg/kg, con observaciones macroscópicas en los pulmones similares (exudados en la cavidad torácica, pulmones hemorrágicos con puntos oscuros), un aumento del peso de los pulmones (el 116,6% frente al grupo control, p=0,0038) y una mortalidad asociada (el 66,7% de los animales tratados).

Además, el presente estudio mostró sorprendentemente que una velocidad de perfusión lenta de nanopartícula cargada con doxorubicina (perfusión de 2 h, 4,3 µl/min. o 15,6 µg de doxorubicina-HCl/min.) al nivel de dosis de 7,5 mg/kg reducía fuertemente estos efectos secundarios toxicológicos en comparación con una inyección i.v. en bolo a la misma dosis, 48 h tras la administración. De hecho, la mortalidad se redujo notablemente en el grupo de perfusión ya que el 87,5% de las ratas estaban todavía vivas 48 h tras el tratamiento en comparación con el 33,3% en el grupo de bolo al mismo nivel de dosis. También se redujeron las lesiones de pulmón macroscópicas en el grupo de perfusión ya que sólo 2/8 ratas mostraban pulmones hemorrágicos mientras que 5/6 ratas mostraban pulmones normales en el grupo de bolo al mismo nivel de dosis. Del mismo modo, el aumento del peso de los pulmones era más débil y no era significativo en el grupo de perfusión en comparación con el grupo de bolo (75,4%).

45

Ejemplo 4: Estudio clínico

Diseño del ensayo

- 5 A cohortes sucesivas de 6 pacientes cada una se les infunde por vía intravenosa dosis crecientes repetidas de DT: 10 mg/m², 20 mg/m², 30 mg/m² a intervalos de 4 semanas.
- 10 Se realizan inclusiones de un paciente cada vez con el acuerdo de un DSMB (Comité de Control de Seguridad de los Datos, "Data Safety Monitoring Board").
- Se evalúa la elegibilidad de los sujetos durante el periodo de selección en el plazo de 28 días de la aleatorización.
- 15 Se le infunde lentamente a la 1ª cohorte de 6 pacientes a través de la vía i.v. durante 6 horas DT a la dosis de 10 mg/m². Se repite la infusión de DT cada 4 semanas hasta la progresión o la cura en ausencia de toxicidad limitante de la dosis (TLD).
- 20 Se le infunde lentamente a la 2ª cohorte de pacientes DT a través de la vía i.v. a la dosis de 20 mg/m² durante 6 horas. El 1º paciente de la 2ª cohorte se trata sólo cuando los 6 pacientes de la 1ª cohorte se han sometido a infusión, se han administrado al menos 10 infusiones y si ninguno de los 6 pacientes ha experimentado TLD.
- Se incluye la 3ª cohorte y se trata según los mismos procedimientos con dosis de 30 mg/m².
- 25 - A cada dosis, si ninguno de los 6 pacientes ha experimentado TLD, se le administra a la siguiente cohorte de pacientes la dosis inmediatamente superior.
- Si un paciente experimenta TLD, se les administra a 6 pacientes más la misma dosis.
- 30 • Si ninguno de los pacientes adicionales experimenta TLD (1/12 tratados con DT), puede administrarse la dosis inmediatamente superior.
- Si al menos un paciente adicional experimenta TLD (TLD en ≥ 2/12 pacientes tratados con DT), entonces, tiene que administrarse una dosis inferior.

35 *Selección de sujetos*

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 40 Todos los pacientes incluidos en el estudio tienen que cumplir los siguientes criterios para su inclusión en el estudio:
1. Hombres o mujeres no embarazadas, que no están en lactancia materna;
2. Edad ≥ 18 años;
- 45 3. Paciente con
- CHC avanzado (BCLC-C según la clasificación de estadiaje de BCLC) con progresión (criterios de RECIST) con terapia con sorafenib o intolerantes a sorafenib, o;
- 50 - CHC intermedio (BCLC-B) no elegibles o pacientes que no responden a la quimioembolización transarterial (TACE) y que progresan con o son intolerantes a la terapia con sorafenib
4. CHC diagnosticado según los criterios de AASLD:
- 55 - Criterios citohistológicos;
- Criterios no invasivos:
- 60 - Nódulo ≥ 20 mm: una técnica de obtención de imágenes entre IRM y exploración CT que muestra potenciación arterial;
- Nódulo de 10-20 mm: dos técnicas de obtención de imágenes que muestran potenciación arterial y lavado portal;
5. Sin cirrosis o con cirrosis no descompensada y una puntuación de Child-Pugh de desde A5 hasta B7 incluida.

REIVINDICACIONES

1. Nanopartículas que comprenden al menos un agente antitumoral quimioterápico, al menos un poli(cianoacrilato de alquilo) y al menos una ciclodextrina, para su uso para tratar un cáncer, en las que las nanopartículas se administran mediante infusión intravenosa durante al menos 2 horas.
2. Nanopartículas según la reivindicación 1, en las que las nanopartículas se administran mediante infusión intravenosa durante entre 2 y 24 horas.
3. Nanopartículas según la reivindicación 1 ó 2, en las que las nanopartículas se administran mediante infusión intravenosa durante entre 4 y 12 horas.
4. Nanopartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que las nanopartículas se administran mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 6 horas.
5. Nanopartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que dicho al menos un poli(cianoacrilato de alquilo) es un poli(cianoacrilato de isohexilo).
6. Nanopartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que las nanopartículas comprenden dicho al menos un agente quimioterápico a una concentración de desde 0,01 hasta 200 mg/g de nanopartículas, desde el 0,1 hasta el 70% p/p de dicha al menos una ciclodextrina y desde el 1 hasta el 25% p/p de dicho al menos un poli(cianoacrilato de alquilo).
7. Nanopartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que dicho al menos un agente antitumoral quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en antraciclinas, inhibidores de topoisomerasa I y/o II, alcaloides vegetales de venenos del huso, agentes alquilantes, antimetabolitos, elipticina y harmina, y cualquier combinación de los mismos.
8. Nanopartículas según la reivindicación 7, en las que dicho al menos un agente antitumoral quimioterápico es una antraciclina, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, valrubicina, pirarubicina, zorubicina, aclarubicina, detorubicina, carminomicina, morfolinodoxorubicina, morfolinodaunorubicina, metoximorfolinildoxorubicina, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas y cualquier combinación de las mismas.
9. Nanopartículas según la reivindicación 8, en las que dicho al menos un agente antitumoral quimioterápico es doxorubicina o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
10. Nanopartículas según la reivindicación 9, en las que la dosificación de doxorubicina es de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 75 mg/m².
11. Nanopartículas según la reivindicación 9 ó 10, en las que la dosificación de doxorubicina es de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 45 mg/m².
12. Nanopartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en las que el cáncer es un tumor sólido o un tumor hematopoyético, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en carcinoma hepatocelular, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielógena crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células B grandes difuso, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, mieloma múltiple, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de estómago, nefroblastoma, sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin.
13. Nanopartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en las que el cáncer es un carcinoma hepatocelular.